

# Receptor CGRP i jego rola w farmakoterapii migreny

## CGRP receptor and its role in the pharmacotherapy of migraine

Jarosław Woron<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

<sup>2</sup> Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Polska

**STRESZCZENIE:** Migrena jest samoistnym bólem głowy o znacznym rozpowszechnieniu. To druga pod względem częstotliwości występowania choroba, wpływająca niekorzystnie na jakość życia, a także druga w kolejności choroba neurologiczna, wiążąca się z największym obciążeniem. W patogenezie migreny wzmożona aktywność jądra i nerwu trójdzielnego prowadzi do uwolnienia poza łożysko naczyniowe neuropeptydów naczynioaktywnych, w tym substancji P, peptydu zależnego od genu kalcytoniny (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) oraz naczynioaktywnego peptydu jelitowego (*vasoactive intestinal peptide*, VIP). CGRP jest neuropeptydem uznawanym za jeden z podstawowych czynników w patofizjologii migreny. Jego ekspresję ujawniono w wielu regionach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Pozytywne wyniki badań z zastosowaniem antagonistów potwierdziły, że blokowanie CGRP jest nowym i skutecznym postępowaniem w leczeniu migreny.

**SŁOWA KLUCZOWE:** anti-CGRP, CGRP, migrena, leczenie

**ABSTRACT:** Migraine is a spontaneous headache of significant prevalence. It is the second most common disease that adversely affects quality of life, and the second most severe neurological disease. In the pathogenesis of migraine, increased activity of the nucleus and the trigeminal nerve leads to the release of vasoactive neuropeptides beyond the vascular bed, including substance P, a calcitonin gene-related peptide (CGRP) and vasoactive intestinal peptide (VIP). The calcitonin gene-dependent peptide is a neuropeptide that is recognized as one of the fundamental factors in the pathophysiology of migraine. CGRP expression has been revealed in many regions of the central and peripheral nervous system. The positive results of antagonist studies have confirmed that blocking CGRP is a new and effective treatment for migraine.

**KEYWORDS:** anti-CGRP, CGRP, migraine, treatment

Migrena jest samoistnym bólem głowy o znacznym rozpowszechnieniu. To druga pod względem częstotliwości występowania choroba, wpływająca niekorzystnie na jakość życia, a także druga w kolejności choroba neurologiczna, wiążąca się z największym obciążeniem. Niekorzystnie wpływa na: jakość życia, funkcjonowanie społeczne, rodzinne i zawodowe.

U osób dorosłych migrena występuje częściej u kobiet (około 15–18% populacji) niż u mężczyzn (6–8% populacji). Ujawnia się we wczesnej młodości i ma tendencję do stopniowego zanikania po piątej dekadzie życia. Przed okresem

dojrzewania migrena występuje z równą częstotliwością u obu płci (na poziomie około 4%). W grupie osób dorosłych migrena rozpoczyna się w drugiej i trzeciej dekadzie życia – aż u 90% chorych pierwszy napad pojawia się przed 40. rokiem życia, a jedynie u około 3% chorych po 60. Etiologia migreny pozostaje nieznana. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną można uznać, że jest to genetycznie uwarunkowana kanałopatia, w której powstawanie zaangażowanych jest ponad dwieście genów. Migrena cechuje się skłonnością do wzmożonej aktywności naczynioruchowej, wywoływanej napadowymi zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). W patomechanizmie rozwoju napadu migreny

współdziałają: układ naczyniowy, nerw trójdzielny i jego jądra w pniu mózgu, a także ośrodki w korze mózgu, które tworzą tzw. czynnościowy układ trójdzielno-naczyniowy. Na poszczególne składowe tego układu wpływają czynniki genetyczne i środowiskowe, które modyfikują ich aktywność [1, 12].

## AKTYWACJA UKŁADU TRÓJDZIELNO-NACZYNIOWEGO

W trakcie napadu migreny dochodzi do wystąpienia nadmiernej reaktywności naczyń mózgowych w wyniku neuronalnej depresji korowej (*cortical spreading depression*, CSD). Zjawisko to jest bezpośrednio związane z powstawaniem aury migrenowej. Zmniejszenie przepływu krwi przez naczynia tętnicze rozprzestrzenia się od okolicy potylicznej mózgu przez całą półkulę do okolicy czołowej z prędkością około 2–3 mm/min. Zapoczątkowuje to aktywację układu trójdzielno-naczyniowego. Warto przypomnieć, że zmiany w pniu mózgu uznaje się za neuronalny generator napadu migreny.

## ZMIANY METABOLICZNE

W czasie aury migrenowej, w okolicy potylicznej mózgu, zaobserwowano zwolnienie procesów metabolicznych z udziałem jonów magnezu. Ich niedobór doprowadza w konsekwencji do zaburzenia fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach komórek, co z kolei powoduje zahamowanie syntezy adenozynotrifosforanu (ATP). Dodatkowo zmniejszeniu stężeń magnezu towarzyszą: zwiększenie stężeń wapnia i glutamianu w komórkach nerwowych, a także uwalnianie: jonów potasu, tlenu azotu, kwasu arachidonowego, prostaglandyn i aminokwasów z komórek pączęcnówki.

Wzmocniona aktywność jądra i nerwu trójdzielnego prowadzi do uwolnienia poza łożysko naczyniowe neuropeptydów naczynioaktywnych, w tym substancji P, peptydu zależnego od genu kalcytoniny (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) oraz naczynioaktywnego peptydu jelitowego (*vasoactive intestinal peptide*, VIP) [5, 6].

## ROLA CGRP

CGRP jest neuropeptydem, uznawanym za jeden z podstawowych czynników w patofizjologii migreny. Ekspresję CGRP ujawniono w wielu regionach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Aktywację obserwowano w: nerwie i jądrze trójdzielnym, hipokampie, ciele migdałowatym, jądrach mostu oraz istocie szarej okołowodociągowej. Podczas napadu migreny stwierdzono zwiększone stężenie CGRP w żyłach szyjnych, co prawdopodobnie odzwierciedla jego uwolnienie ze struktur OUN.

Peptyd związany z genem kalcytoniny (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) jest neuropeptydem składającym się z 37 aminokwasów, który został zidentyfikowany w 1982 roku. Występuje on w dwóch izoformach:  $\alpha$  i  $\beta$ , różniących się od siebie trzema aminokwasami oraz lokalizacją.

Izoforma  $\alpha$  występuje zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym, natomiast izoforma  $\beta$  – głównie w zakończeniach nerwowych w obrębie jelit. CGRP jest najsilniejszą znaną biologicznie czynną substancją rozszerzającą naczynia. Stymulacja włókien czuciowych nerwu trójdzielnego u zwierząt prowadzi do uwolnienia CGRP i rozszerzenia naczyń. Po raz pierwszy na rolę CGRP wskazywało zwiększenie jego stężenia podczas napadów bólu głowy w migrenie [7]. Dożylnie podanie CGRP wywołuje objawy migrenopodobne u chorych na migrenę, ale nie u zdrowych osób [20]. Z kolei podaż tryptanów prowadzi do obniżenia podwyższonego stężenia CGRP wraz z ustąpieniem zarówno bólu głowy i objawów towarzyszących. Z przedstawionych danych wynika, że blokowanie receptora CGRP jest jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu migreny [7, 9, 10, 14, 17].

## RECEPTOR CGRP

Stwierdzono, że struktura ludzkiego  $\alpha$ CGRP zawiera cztery wyraźne domeny, podobne do struktury  $\beta$ CGRP. Pierwsze siedem reszt końca NH<sub>2</sub> tworzy pierwszą domenę i strukturę podobną do pierścienia, utrzymywaną razem przez mostek dwusiarczkowy. Reszty 8–18 tworzą domenę 2, składającą się z helisy  $\alpha$ , której delecja powoduje od 50- do 100-krotny spadek powinowactwa. W szczególności reszty 11 i 18 w hydrofilowej powierzchni  $\alpha$ -helisy odgrywają kluczową rolę w promowaniu wiązania o wysokim powinowactwie. Reszty 19–27 tworzą domenę 3 CGRP i tworzą skręt  $\beta$  lub  $\gamma$ . Ostatnia czwarta domena zawiera cząsteczkę COOH i pozostałe reszty od 28–37, posiadając dwa regiony skrętu, które, jak się uważa, tworzą wiązający epitop. Wiadomo, że synteza CGRP jest regulowana w modelach uszkodzenia nerwów, takich jak obwodowa aksotomia. Jednocześnie sądzi się, że synteza peptydu jest zwiększona w tkankach, które objęte są procesem zapalnym. Może to być związane z miejscowym uwalnianiem czynnika wzrostu nerwów (NGF) z komórek, takich jak makrofagi i keratynocyty. NGF jest istotnym czynnikiem dla wzrostu nerwów czuciowych i utrzymania funkcji dojrzałych nerwów. Ponadto powiązano go z pobudzeniem produkcji CGRP w zwojach korzenia grzbietowego (DRG) i promowaniem ekspresji CGRP u genetycznie modyfikowanych szczurów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (SHR). Obecnie uważa się, że NGF jest zaangażowany w wpływ na sensoryczne i współczulnego układu nerwowego w złożony sposób podczas dysfunkcji sercowo-naczyniowej. Podwyższone poziomy zarówno NGF, jak i CGRP obserwuje się także w osoczu i ślinie pacjentów z migreną. Istnieje również możliwość, że inne czynniki, np. czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF), mogą wpływać na uwalnianie i aktywność CGRP. Po syntezie CGRP jest on magazynowany w dużych pęcherzykach o gęstym rdzeniu w obrębie zakończenia nerwu czuciowego. Po depolaryzacji neuronalnej CGRP jest uwalniany z zakończenia nerwowego w drodze egzocytoty zależnej od jonów wapnia, w której pośredniczą klasyczne szlaki egzocytotyczne, a w których biorą udział białka rodziny k SNARE (rozpuszczalny receptor białka przyłączającego czynnik

wrażliwy na N-etymalemid) Po raz pierwszy dowiedziono, że uwalnianie CGRP z neuronów czuciowych może nastąpić przy użyciu kapsaicyny. Receptor TRPV1 jest kanałem jonowym, który jest również aktywowany przez bodziec termiczny ( $> 43^{\circ}\text{C}$ ) i uwrażliwiony przez niskie pH (stan zapalny), a także różne endogenne lipidy i inne rozpuszczalne mediatory, działające przez szereg receptorów obecnych na zakończeniach nerwowych. Uwalnianie CGRP zachodzi również w odpowiedzi na czynniki presyjne, takie jak angiotensyna II (ANG II) i norepinefryna. Istnieją dowody na to, że norepinefryna działa poprzez  $\alpha_2$ -adrenoceptory, hamując aktywację nerwów czuciowych. Skuteczność kliniczna antagonizowania receptora peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP) w łagodzeniu bólu migrenowego została wyraźnie wykazana. Warto jednak pamiętać, że kluczową przeszkodą, jaką trzeba było pokonać, stał się sam receptor CGRP. Stosowana w praktyce klinicznej grupa antagonistów tego receptora rozpoznaje podobne epitopy na receptorze podobnym do receptora kalcytoniny (CLR) i białku modyfikującym aktywność receptora 1 (RAMP1). RAMP1 jest stosunkowo małym, pojedynczym białkiem przechodzącym przez błonę i wraz z receptorem sprzężonym z białkiem G CLR zawiera funkcjonalny receptor CGRP. Trójhelikalna domena zewnątrzkomórkowa RAMP1 odgrywa kluczową rolę w wiązaniu antagonistów receptora CGRP o wysokim powinowactwie i kieruje ich selektywną odpowiedź [4, 5, 11, 14].

## CGRP w zwoju trójdzielnym

CGRP i jego receptory znajdują się w kilku częściach układu nerwowego. Duże komórki zwoju trójdzielnego, które stanowią około 33% wszystkich komórek w zwoju, zawierają cząsteczki receptora CLR i RAMP1. Cząsteczki te są również wyrażane w satelitarnych komórkach glejowych, które znajdują się wokół każdego z neuronów trójdzielnych. Ponad 90% komórek w zwoju trójdzielnym to satelitarne komórki glejowe. Ponadto komórki tuczne w oponie twardej zawierają CLR i RAMP1. Sam CGRP ulega ekspresji w cytoplazmie małych i średnich komórek zwoju trójdzielnego, stanowiąc około 50% wszystkich komórek w zwoju. Zwoje trójdzielne zawierają także włókna nerwowe CGRP, umożliwiając neuronom komunikację ze sobą.

## CGRP w rdzeniu kręgowym i mózgu

CGRP i jego receptory znajdują się w pniu mózgu, który jest aktywowany podczas ataków migreny. Cząsteczki są obecne w warstwie I i II rdzenia trójdzielnego jądra trójdzielnego. Badania wykazały również, że CGRP i jego receptory są rozmieszczone w warstwie I rogu tylnego rdzenia. W rdzeniu kręgowym CGRP występuje w niezmielinizowanych włóknach i włóknach C, jest magazynowany i uwalniany z zakończeń nerwowych. Może działać postynaptycznie w tym obszarze, ponieważ mielinizowane włókna A $\delta$  pochodzą z dużych neuronów zwoju trójdzielnego i tam ulegają ekspozycji elementy receptora CGRP.

## CGRP w mózdku

Badania neuroobrazowe z zastosowaniem metody PET wykazały, że podczas ataków migreny dochodzi do aktywacji mózdku. W dostępnym piśmiennictwie sugeruje się, że mutacje CACNA1, genu kanału wapniowego komórki Purkiniego, którego ekspresja zachodzi w mózdku, są związane z występowaniem rodzinnej migreny hemiplegicznej. Zidentyfikowano także bogatą dystrybucję CLR i RAMP1 w błonie komórkowej, na powierzchni komórek Purkiniego i w ziarnistej warstwie kory mózdku. Rola CGRP i jego receptora w mózdku jest nadal niejasna, ale pojawiły się sugestie, że może stanowić sposób modyfikacji sygnalizacji bólu w pniu mózgu [8].

## CGRP w zwoju skrzydłowo-podniebiennym i innych miejscach w mózgu

CGRP występuje we włóknach nerwowych w zwojach skrzydłowo-podniebiennych u ludzi. Stwierdzono także obecność CLR i RAMP1 na satelitarnych komórkach glejowych zwoju skrzydłowo-podniebiennego. Zwoj trójdzielny może wpływać na funkcję zwoju skrzydłowo-podniebiennego poprzez uwalnianie CGRP, który działa na receptory, w satelitarnych komórkach glejowych. Rola satelitarnych komórek glejowych jest związana z występowaniem zapalenia neurogennego. Inne miejsca wiązania CGRP zlokalizowane są także w istocie szarej okołowodociągowej, hipokampie oraz jądrze brzuszno-przyśrodkowym wzgórza [8, 13].

## ZAPALENIE NEUROGENNE

Wynacznienie białek poza łożysko naczyń w obrębie opony pajęczącej potwierdzono w badaniach doświadczalnych oraz u chorych na migrenę. Jest to jeden z elementów powstawania zapalenia neurogennego. Proces ten jest hamowany przez agonistów receptora serotoniny 5-HT $_{1B/D}$ , tzn. tryptany. Z kolei z komórek tucznych opony pajęczącej zostaje uwolniona histamina, a w żylnych naczyniach zawłóśniczkowych dochodzi do zwiększonej agregacji krwinek płytkowych, z których uwalniana się serotonina (5-HT). Konsekwencją tego jest skurcz naczyń. W napadzie migreny dochodzi do gwałtownego zwiększenia stężenia serotoniny, natomiast w okresie między napadami pozostaje ono na stałym, niewielkim poziomie. Stężenie 5-HT w krwinkach płytkowych, narastające na 24 godziny przed napadem, zmniejsza się o 50% w stosunku do wartości z początku napadu, a w okresie między napadami ponownie zwiększa się do wartości wyjściowych. Dochodzi do szybkiego zwiększenia wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego, który jest głównym metabolitem serotoniny. W patomechanizmie powstawania migreny podkreśla się również udział układu dopaminergicznego. Warto przypomnieć, że w nerwie trójdzielnym i jego jądrze znajdują się receptory dopaminowe D1 i D2. Z kolei w limfocytach krwi obwodowej zwiększa się liczba receptorów D3 i D4. Przed napadem migreny i w jego trakcie występują objawy wskazujące na nadreaktywność postsynaptycznych receptorów dopaminowych, takich jak: ziewanie, zaburzenia łaknienia, nudności i wymioty. W badaniach doświadczalnych potwierdzono hamujące działanie

neuronów dopaminergicznych na przewodnictwo nocycetywne w nerwie trójdzielnym [13].

Pozytywne wyniki badań z zastosowaniem antagonistów potwierdziły, że blokowanie CGRP jest nowym i skutecznym postępowaniem w leczeniu migreny. Warto pamiętać, że oprócz podstawowego mechanizmu działania w grupie leków antagonistujących, efekt działania CGRP nie ma efektu klasy, co w praktyce oznacza, że wybór leku musi być indywidualizowany. Nie bez znaczenia jest także fakt, że nadal często zalecane w praktyce tryptany u ponad 30% chorych nie przynoszą nie przynoszą spodziewanych efektów terapeutycznych. Co więcej, u części pacjentów nie mogą być one zastosowane z uwagi na przeciwwskazania, szczególnie ze strony

układu sercowo-naczyniowego. Antagoniści CGRP, z uwagi na brak działania naczynio-skurczowego, mogą być podawane tym chorym, u których przeciwwskazane są tryptany. Ich dostępność oraz racjonalne stosowanie w grupach pacjentów, którzy mają do nich wskazania oraz odniosą najbardziej spektakularne korzyści, powoduje, że ta grupa leków powinna być przyjmowana w coraz szerszych populacjach pacjentów.

Obecnie możemy zaproponować pacjentom leki z grupy przeciwciał monoklonalnych blokujących CGRP lub jego receptory – erenumab, fremanezumab, eptimezumab, galcanezumab. [15, 16, 18, 19]. Warto przypomnieć, że nadal dostępne są także leki z grupy „gepantów”, np. rimegepant oraz ubrogepant [2, 3].

## Piśmiennictwo

- [1] Chan C., Goadsby P.J.: CGRP pathway monoclonal antibodies for cluster headache. *Expert Opin Biol Ther.* 2020; 20(8): 947–953.
- [2] Croop R., Goadsby P.J., Stock D.A. et al.: Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10200): 737–745.
- [3] Dodick D.W., Lipton R.B., Ailani J. et al.: Ubrogepant, an Acute Treatment for Migraine, Improved Patient-Reported Functional Disability and Satisfaction in 2 Single-Attack Phase 3 Randomized Trials, ACHIEVE I and II. *Headache* 2020; 60(4): 686–700.
- [4] Dodick D.W.: CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. *Cephalalgia.* 2019; 39(3): 445–458. PMID: 30661365, DOI: 10.1177/0333102418821662.
- [5] Durham P.L., Masterson C.G.: Two mechanisms involved in trigeminal CGRP release: implications for migraine treatment. *Headache* 2013; 53(1): 67–80.
- [6] Durham P.L.: Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache* 2006; 46(Suppl. 1): S3–S8.
- [7] Edvinsson L.: CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(2): 193–199.
- [8] Eftekhari S., Salvatore C.A., Gaspar R.C., Roberts R., O'Malley S., Zeng Z., Edvinsson L.: Localization of CGRP receptor components, CGRP, and receptor binding sites in human and rhesus cerebellar cortex. *Cerebellum* 2013; 12(6): 937–49. PMID: 23917876, DOI: 10.1007/s12311-013-0509-4.
- [9] Kee Z., Kodji X., Brain S.D.: The Role of Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) in Neurogenic Vasodilation and Its Cardioprotective Effects. *Front Physiol* 2018; 9: 1249.
- [10] Loder E., Burch R.C.: Who should try new antibody treatments for migraine? *JAMA Neurology* 2018; 75(9): 1039–1040
- [11] Maasumi K., Michael R.L., Rapoport A.M.: CGRP and Migraine: The Role of Blocking Calcitonin Gene-Related Peptide Ligand and Receptor in the Management of Migraine. *Drugs.* 2018; 78(9): 913–928. PMID: 29869205, DOI: 10.1007/s40265-018-0923-5.
- [12] May A., Goadsby P.J.: The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19(2): 115–27. PMID: 10027765, DOI: 10.1097/00004647-199902000-00001.
- [13] Raddant A.C., Russo A.F.: Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med.* 2011; 13: e36. PMID: 22123247, DOI: 10.1017/S1462399411002067.
- [14] Raffaelli B., Reuter U.: The Biology of Monoclonal Antibodies: Focus on Calcitonin Gene-Related Peptide for Prophylactic Migraine Therapy. *Neurotherapeutics.* 2018; 15(2): 324–335. PMID: 29616494, DOI: 10.1007/s13311-018-0622-7.
- [15] Silberstein S.D., Rapoport A.M., Loupe P.S. et al.: The Effect of Beginning Treatment with Fremanezumab on Headache and Associated Symptoms in the Randomized Phase 2 Study of High Frequency Episodic Migraine: Post-Hoc Analyses on the First 3 Weeks of Treatment. *Headache* 2019; 59(3): 383–393.
- [16] Skljarevski, V., Oakes T.M., Zhang Q. et al.: Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018; 75(2): 187–193.
- [17] Szperka C.L., VanderPluym J., Orr S.L. et al.: Recommendations on the Use of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Children and Adolescents. *Headache* 2018; 58(10): 1658–1669.
- [18] Tepper S.J.: Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: Update on a Previous Review After the American Headache Society 60th Scientific Meeting, San Francisco, June 2018. *Headache* 2018; 58(Suppl. 3): 276–290.
- [19] VanderPluym J., Dodick D.W., Lipton R.B. et al.: Fremanezumab for preventive treatment of migraine. *Neurology* 2018; 91(12): e1152–e1165.
- [20] Vollesen A.L.H., Snoer A., Beske R.P. et al.: Effect of Infusion of Calcitonin Gene-Related Peptide on Cluster Headache Attacks A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75(10): 1187–1197.

Liczba znaków: 19 614 Liczba stron: 4 Tabele: – Ryciny: – Piśmiennictwo: 20

Historia: Otrzymano: 16.09.2020 Zrecenzowano: 28.10.2020 Zaakceptowano: 18.11.2020

Konflikt interesów: Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

Prawa autorskie: Some rights reserved: Polskie Towarzystwo Badania Bólu. Published by Index Copernicus Sp. z o.o.

Autor do korespondencji: Jarosław Woron, Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii Wydziału Lekarskiego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków; e-mail: farmakologiapraktyce@woro.eu



This material is available under the Creative Commons – Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). The full terms of this license are available on: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Cytowanie pracy: Woron J. Receptor CGRP i jego rola w farmakoterapii migreny. *BOL* 2020; 21(3): 10.5604/01.3001.0014.5277

Spis treści numeru: <https://bolczasopismo.pl/issue/13474>